

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

No
369

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel GEFFRIAUD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 novembre 1911 à Nantes (Loire-Inférieure)

Contribution à l'étude Physio-pathologique

des

PIGMENTATIONS CUTANÉES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1939

20

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marcel GEFFRIAUD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 3 novembre 1911 à Nantes (Loire-Inférieure)

Contribution à l'étude Physio-pathologique

des

PIGMENTATIONS CUTANÉES

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1939

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène et médecine préventive.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....

Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....

Clinique thérapeutique médicale.....

Clinique oto-rhino-laryngologique.....

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique.....

Clinique de la tuberculose.....

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....

Clinique cardiologie.....

Clinique d'Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.

ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 N...
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 CHIRAY
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBÉ.
 LEREBoullet.
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Maurice VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 CROUZON.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANCON (Justin), Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET..... Physiologie.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LARVIER..... Parasitologie.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MENEGAUX.... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES..... Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY BERT Physiologie.
 GUÉNOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS.. Pathologie chirurgie.
 LE LORIER.... Obstétrique.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 FONZELLOT Clinique médicale.
 LUYVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.

MM.
 SEZARY Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROcq Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Arraché trop tôt à la vie, il
m'a laissé un magnifique exem-
ple de bonté, de probité, de
travail.*

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR

A MA MÈRE

*Bien faible témoignage de ma
tendre affection et de ma pro-
fonde gratitude.*

A MON ONCLE LOUIS GANCHES

*Qui fut pour moi un père et
à qui je suis heureux de dédier
ce travail en reconnaissance du
dévouement et de l'affection dont
il a fait preuve envers moi.*

A MES FRÈRES

A MA BELLE-SŒUR

A MES ONCLES

A MES TANTES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOEPER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Hommage de respectueuse
reconnaissance pour le grand
honneur qu'il nous fait en
acceptant la présidence de notre
thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE NANTES

M. LE PROFESSEUR SEBILLEAU

*Qui fut mon premier maître.
Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de ma reconnaissance.*

M. LE PROFESSEUR FAVREUL

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur CUNÉO
M. le Professeur NOBÉCOURT
M. le Docteur DECOURT
M. le Docteur RIVET
M. le Docteur FLANDIN
M. le Docteur MARCHAL
M. le Docteur CHIRIÉ

*Dans les services desquels nous
avons été externe.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS
MIALAUT, POUMEAU-DELILLE

Avec l'assurance de notre gratitude.

A MESSIEURS H. HENROT, P. TÉMIME
INTERNES DES HÔPITAUX DE PARIS

En témoignage de notre amitié.

INTRODUCTION

C'est la mélanine que l'on trouve normalement chez l'homme comme pigment de la peau. Aussi a-t-elle été déjà étudiée de nombreuses fois tant au point de vue physiologique que chimique. De même les pigmentations mélaniques sont, en clinique, bien connues car elles ont été à l'origine de nombreux travaux.

Dans certains cas morbides on rencontre dans les pigmentations cutanées, outre la mélanine, d'autres pigments anormaux. Les connaissances sur ces pigments anormaux, parmi lesquels les plus importants sont le pigment ocre ou hémossidéline et le pigment paludéen, sont beaucoup moins précises. Cette différence peut provenir du fait que ces pigments anormaux sont presque toujours combinés avec le pigment mélanique normal, ce qui rend leur étude plus difficile.

De tous les travaux expérimentaux et cliniques sur les pigmentations cutanées est-il possible d'extraire des conclusions permettant d'éclairer le problème complexe de la pigmentation cutanée normale et pathologique ?

Tel est le but de notre modeste travail qui n'a pour objet que le rassemblement des idées sur les phénomènes de la pigmentogénèse normale et sur les hyperpigmentations cutanées en pathologie humaine.

Dans l'espoir d'atteindre ce but nous nous sommes proposé le plan d'étude suivant :

Chapitre I. — *Définitions.*

Chapitre II. — *Physiopathologie des pigments normaux et pathologiques.*

1° de la mélanine ;

2° de l'hémosidérine cutanée ;

3° du pigment paludéen.

Chapitre III. — *Essais de thérapeutique des dyschromies mélaniques : mélanodermies et achromies.*

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITIONS

Normalement la peau est pigmentée. Cette coloration tégumentaire d'intensité variable est due à la présence du pigment noir ou mélanine.

Dans les cas pathologiques, la coloration anormale de la peau est causée, avant tout, par l'exagération du processus mélanogénique. Accessoirement elle est due à l'apparition de pigments anormaux, exogènes ou endogènes surtout. Parmi ces pigments endogènes les plus importants sont l'hémosidérine et le pigment palustre.

La pigmentation anormale de la peau peut lui donner une coloration variable, qui peut aller du jaune sale, crasseux, au gris ardoisé ou au jaune brun, bronzé. Lorsque cette hyperchromie est diffuse il

s'agit de *mélanodermie* ; quand elle est localisée il s'agit de *taches pigmentaires*.

Ce sont les pigments qui réalisent ces hyperchromies que nous allons essayer d'étudier. Parmi ceux-ci nous réserverons une place particulièrement grande à la mélanine dont le rôle dépasse de loin celui des autres.

CHAPITRE II

PHYSIO-PATHOLOGIE DES PIGMENTS CUTANÉS

Ce chapitre comprendra l'étude physio-pathologique des pigments cutanés normaux et anormaux, c'est-à-dire :

- 1° *de la mélanine ;*
- 2° *de l'hémosidérine ;*
- 3° *du pigment paludéen.*

La mélanine vaut à elle seule une étude particulière. Cependant dans un but de synthèse pratique nous étudierons en même temps les autres pigments beaucoup moins souvent causes de pigmentations cutanées. C'est pour cela qu'on ne sera pas surpris de l'importance que nous accorderons à la mélanine et à sa physio-pathologie.

1° **Physio-pathologie de la mélanine**

1° *Répartition générale de la mélanine chez l'homme.*

Le pigment noir ou mélanine existe dans les couches profondes de l'épiderme, dans le corps muqueux de Malpighi. Il s'y trouve normalement en quantités variables suivant la coloration de la peau de chaque individu. Chez les albinos, seules les couches très profondes du corps muqueux, l'assise des cellules basales et rameuses sont infiltrées par le pigment. Chez les nègres, au contraire et chez les sujets « bruns » la mélanine peut infiltrer l'épiderme dans ses couches plus superficielles. Elle existe en quantités notables dans l'assise des cellules polyédriques et même dans le *stratum granulosum*.

En dehors de la surface tégumentaire on trouve de la mélanine dans les cheveux et les poils ; dans les éléments rameux de l'iris et de la choroïde ; dans certains noyaux du système nerveux (*locus niger* de Soemmering, *locus caeruleus*) ; au niveau de certaines cellules rameuses des méninges ; autour des vaisseaux sanguins.

Dans les processus pathologiques touchant la répartition de la mélanine, le pigment peut déterminer une coloration anormale diffuse de la peau et même des muqueuses. Tantôt cette pigmentation reste

localisée et forme des taches pigmentaires. D'autres fois la mélanine s'accumule pour former des tumeurs mélaniques. Enfin, elle peut, dans ce dernier cas, être excrétée avec la sueur (1), les larmes (2), ou l'urine (3).

2° Propriétés de la mélanine.

Il existe des mélanines différentes d'une part, animales ou végétales obtenues par extraction, d'autre part des mélanines synthétiques.

Elles apparaissent dans l'ensemble comme des poudres, granuleuses, amorphes, d'une couleur brune ou noire.

Les propriétés chimiques de la mélanine ont été plus spécialement étudiées en France par Piettre (4), Dejust, Verne et Combes (5). Parmi ces propriétés on peut dégager sa grande stabilité et sa grande résistance à la plupart des agents chimiques : elle est insoluble dans l'eau et l'alcool ; elle serait cependant soluble dans les acides sulfurique et nitrique, chauds et concentrés. Elle ne disparaît que par l'action d'oxydants énergiques : brome, chlore, acide hypochlorique, eau oxygénée.

Elle ne donne pas les réactions des pigments ferriques (réaction bleu de Prusse par le réactif de Perls), ni les réactions de la bilirubine. En outre une autre propriété chimique différencie la mélanine des pig-

ments sanguins, c'est sa propriété réductrice des sels métalliques, en particulier des sels argentiques, comme le nitrate d'argent.

3° *Composition chimique de la mélanine.*

La constitution de la mélanine a fait l'objet de nombreuses recherches. Nous adopterons la moyenne des résultats obtenus par plusieurs auteurs, ainsi que le fait R. Latarjet (6) :

La mélanine apparaît ainsi constituée, pour 100 gr.
de : Carbone : 53

Oxygène : 27

Azote : 10

Hydrogène : 5

Soufre : 5

Fer : traces.

La mélanine semble pouvoir être considérée comme une substance sulfoaminée. La présence de soufre est intéressante à considérer. Ce soufre provient, sans doute, d'acides aminés sulfurés, comme la cystine, qui sont présents dans le pigment lui-même.

Loeper, Ollivier, Tonnet (7) ont observé une augmentation du soufre total du sang dans la mélanodermie de la maladie d'Addison. Elle serait due à une insuffisance de la fonction thiopexique de la surrénale (probablement de la cortico-surrénale). Depuis, de nombreux travaux ont montré la richesse de la peau

en un corps soufré, le glutathion, qui joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire. Ils viennent confirmer le rôle et la présence de soufre dans la mélanine.

4° Répartition de la mélanine dans la peau humaine.

Latarjet (*loc. cit.*) fait justement remarquer que toute la physiologie du pigment cutané — qu'il s'agisse de l'action pigmentaire de la lumière, de la mélanogénèse elle-même ou d'autres problèmes — se trouve sous la dépendance des données histo-physiologiques relatives à son habitat proprement dit (c'est-à-dire l'épiderme) et aux territoires cutanés qui l'entourent. C'est dire qu'il est nécessaire d'étudier, même rapidement :

a) l'histologie de l'épiderme par rapport à la localisation du pigment ;

b) la morphologie de la cellule pigmentaire ;

c) le mécanisme de la diffusion du pigment mélanique dans la peau.

— a) *Histologie de l'épiderme.*

Nous nous inspirerons de Policard (8) et de Biancani (E. et H.) (9).

Dans la peau de l'individu normal, la mélanine se trouve presque exclusivement dans l'épiderme. Elle est très superficielle, à une profondeur qui n'excède pas 2 mm.

L'épiderme est un épithélium de revêtement extérieur dont les cellules sont en pleine et constante évolution ; ces cellules se renouvellent sans cesse. La cellule épidermique naît de la division d'un élément peu différencié, situé à la base de l'épiderme dans la couche profonde juxta-dermique, ou « couche germinative » ; poussée par les cellules plus jeunes, de formation plus récente, elle s'élève progressivement vers la surface ; elle se développe, devient adulte et c'est à ce stade de pleine vitalité qu'elle est le siège de réactions métaboliques importantes. Cette assise de cellules adultes vivantes et réagissantes forme le « corps muqueux de Malpighi ». Puis la cellule épidermique continuant de vivre en montant vers les couches superficielles, dégénère et subit la transformation cornée, se kératinise, enfin elle se détache et tombe.

— b) *Morphologie de la cellule pigmentaire.*

D'après Vilter (10), les recherches récentes sont en faveur de l'unité des manifestations pigmentaires chez tous les vertébrés. Aussi, malgré les apparences, il sera plus facile d'étudier la cellule pigmentaire d'un batracien, qui est foncièrement identique à celle d'un mammifère supérieur. L'étude de la mélanogénèse semble, aux expérimentateurs, plus aisée chez les batraciens, en particulier chez un batracien du Mexique, véritable cobaye de la biologie expérimen-

tale, chez l' « axolotl clair ». Il est facile de rapporter la pigmentation primitive de l'axolotl à la mélanisation humaine.

Le mélanocyte de ce batracien est plus ou moins rameux ; il a une plasticité entoplasmique remarquable ; il a dans l'épiderme, un corps cellulaire très restreint qui émet une multitude d'arborisations grêles qui s'insinuent entre les cellules épithéliales. C'est le mélanocyte dendritique intraépidermique. Sa morphologie change suivant l'état physiologique. Dans la peau claire il y a des mélanocytes à peine rameux, ce sont les cellules contractées. Au contraire dans les peaux foncées il y a des cellules excessivement ramifiées.

— c) *Mécanisme de la diffusion de la mélanine dans l'épiderme.*

On sait que l'épiderme ne contient pas de vaisseaux nourriciers. Ses substances nutritives lui sont apportées depuis les capillaires du derme par simple « convection » de cellule à cellule. Dans ce phénomène certaines cellules, les cellules de Langerhans, ont une importance capitale. Leur rôle trophique est très grand. Elles se chargent aussi de mélanine. Elles jouent le rôle de mélanocytes. Elles forment le « système tropho-mélanique » de Borrel-Masson.

Borrel (11), puis Masson (12) ont conçu l'existence

de ce réseau trophique ou tropho-mélanique. Pautrier et G. Levy (13) en ont démontré la continuité anatomique.

Certaines substances circulant dans le plasma sanguin sont extraites, puis fixées par les cellules endothéliales qui les transmettent aux cellules péri-théliales. Des connexions protoplasmiques les font passer dans le réseau anastomotique des cellules dermiques fixes. Ainsi véhiculées de cellule à cellule ces substances, parmi lesquelles les chromogènes et la mélanine, s'éloignent des capillaires dermiques et suivant une voie exclusivement cellulaire gagnent l'épiderme. Là, au niveau de la couche basale et de premières assises du corps muqueux, elles sont « happées » par les prolongements dendritiques des cellules de Langerhans. Ces cellules servent donc d'intermédiaire entre le derme et l'épiderme. On tend actuellement à les faire rentrer dans les éléments du système réticulo-endothélial d'Aschoff.

Le pigment est ainsi déposé dans la cellule épidermique qui le conserve au cours de sa progression ascendante de la profondeur vers la surface. C'est ainsi que les couches superficielles se pigmentent tour à tour.

C'est donc par l'intermédiaire du réseau tropho-mélanique ou du système réticulo-endothélial dermo-épidermique que la mélanine est déposée, répartie éga-

lement dans les téguments. Essayons maintenant d'étudier le problème de l'élaboration de ce pigment, de la mélanogénèse.

5° *La mélanogénèse.*

C'est là un problème très complexe, comme tous ceux qui touchent aux métabolismes cellulaires. On peut essayer de le résoudre en répondant à deux questions :

— a) le métabolisme de la mélanine est-il chimique ou vital ?

— b) comment la mélanine est-elle élaborée ?

a) *La mélanogénèse semble être un phénomène chimique.*

Ce sont des expériences fondamentales qui semblent venir le démontrer, les expériences de Meirowski(14) et de Lignac (15).

Meirowski prélève deux fragments de peau. Il en met un à l'étuve à 36° et conserve l'autre fragment-témoin à 0°. Il peut constater, après un séjour de trois jours à l'étuve, que le fragment de peau présente un noircissement considérable, alors que l'échantillon maintenu à 0° ne s'est pas pigmenté. Ainsi la formation de pigment dans un tissu privé de toute connexion fonctionnelle semble montrer que la pigmentation est un processus chimique, de synthèse intracellulaire.

L'expérience de Lignac vient confirmer la précédente et ajoute certaines précisions, à savoir, que la conservation de fragment de peau pendant un an dans la formaline n'est pas défavorable à la formation de pigment et que celui-ci n'apparaît pas quand l'épiderme a été préalablement enlevé.

La culture des tissus pourrait constituer un moyen intéressant de confirmer d'une façon moderne ce caractère purement chimique de la pigmentogénèse.

— b) *Théories chimiques de l'élaboration de la mélanine.*

Il existe actuellement trois théories qui sont proposées pour expliquer la mélano-formation.

1^o *Théorie hémoglobinogène.* — C'est une des plus anciennes théories qui fait dériver le pigment mélanique du pigment sanguin. Elle admet que la mélanine a la même origine que le pigment ocre ou hémosidérine ou rubigine, c'est-à-dire qu'elle dérive de l'hémoglobine. Mais les essais de pigmentation artificielle par les composés pyrroliques (les porphyrines, dérivées de l'hémoglobine renferment en effet un noyau tétrapyrrolique — l'hydrolyse de la mélanine permet parfois de mettre en évidence des traces de pyrrol), n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

2^o *Théorie de Bruno Bloch (16).* — Il existe des amino-acides phénoliques, tels que la tyrosine, l'adré-

naline ou la dioxy-phénylalanine (appelée par contraction la « Dopa ») à partir desquels la mélanine peut être faite par synthèse. Aussi est-il logique de penser que le chromogène du pigment appartient à un de ces composés. Tel est le point de départ de la théorie de Bruno Bloch, qui a eu une importance capitale.

La formation de la mélanine serait un processus fermentaire. Le chromogène, substance fondamentale de la mélanine, serait oxydé sous l'action d'un ferment de la peau. L'oxydation de ce chromogène (qui serait la « dopa ») suivie d'une polymérisation aboutirait à la formation de la mélanine. Le ferment oxydant cutané serait la dopase (ou dopa-oxydase) par analogie avec la tyrosinase, diastase de la pomme de terre, qui, par simple action sur la tyrosine donne de la mélanine.

De cette théorie découle la « dopa-réaction » de Bloch qui permet de déceler la présence de mélanine dans un tissu en lui fournissant la dopa, puisque les propriétés mélanogènes d'un tissu sont en rapport avec sa teneur en ferment oxydant.

La dopa-réaction de Bloch a suscité de très importants travaux et a pu être vérifiée. Elle a permis de voir que la cellule de Langerhans transforme le propigment en pigment, car elle possède du ferment; elle puise dans la cellule dermique le chromogène véhiculé, le transforme en pigment. Ainsi dans la

maladie d'Addison, le ferment ou dopase serait très abondant, ce qui expliquerait l'augmentation de l'infiltration mélanique cutanée et l'apparition du pigment au niveau des muqueuses.

Malgré toutes ces constatations, la théorie de Bloch n'en est pas moins critiquée. Pour Oppenheimer (17) rien ne prouve la présence dans la peau d'un ferment spécifique de la dopa. De plus il n'a pas pu être extrait de dopa de la peau humaine. Enfin la théorie de Bloch ne permet pas d'expliquer la présence de soufre dans la mélanine, car les agents, qui par synthèse donneraient le pigment (dopa+dopase), ne contiennent pas de soufre.

3° *Théorie de H. J. Ropshaw* (18). — La théorie que Ropshaw propose est la dernière en date (1933). Pour cet auteur la formation du pigment représenterait le produit d'une réaction colorée de floculation. Elle résulterait de la mise en contact, au sein du cytoplasme cellulaire, de deux colloïdes de signes contraires : une protamine d'origine nucléaire, électro-négative et un sulfhydryle d'origine cytoplasmique électro-positif. L'auteur a fait de nombreuses expériences pour préciser l'origine de ces deux colloïdes et pour préciser les circonstances favorables à leur rencontre.

Cette théorie aurait le mérite de pouvoir expliquer:

le rôle du soufre et du glutathion, la présence de fer dans la mélanine ; de même elle permettrait d'expliquer la pigmentation post-mortem, l'albinisme, la dépigmentation.

Elle permet à Latarjet (*loc. cit.*) de schématiser ainsi le processus de la mélanogénèse dans la peau humaine : « un stimulus — la lumière le plus souvent — active les enzymes nucléaires, la nucléase par exemple, qui scindent la nucléo-protéine (chromatine) en protamine et acide nucléique. La protamine traverse par osmose la membrane nucléaire et gagne le cytoplasme. Dans certaines conditions d'acido-basicité elle s'y précipite en plastes non colorés. Le fer de cette protamine permet alors l'auto-oxydation catalytique de la cystéine (par dissociation du glutathion). La cystine formée réagit sur la protamine et donne naissance aux granulations colorées ».

6° *Contrôle physio-pathologique de la pigmentation.*

Après avoir essayé de montrer ce qu'est la mélanine, où et comment elle est répartie dans la peau humaine, ainsi que le mécanisme de sa production, nous allons maintenant étudier les facteurs qui contrôlent la pigmentogénèse et les mécanismes qui assurent l'inhibition et l'activation pigmentaire. *Il existe plusieurs facteurs de contrôle de la mélanogénèse :*

1° Contrôle chimique.

2° Contrôle endocrinien.

3° Contrôle vitaminique.

4° Contrôle nerveux.

Ces facteurs jouent dans la pigmentation cutanée normale. Leur dérèglement est la cause des hyperchromies (et inversement des hypochromies).

1° *Contrôle chimique.*

A la suite des observations de T. Lewis (19) on a pensé que la pigmentation pouvait être déclanchée par l'apparition d'une substance secrétée par la peau, provoquant l'érythème, phénomène antérieur à la pigmentation. Cette substance s'approcherait de l'histamine, ou pourrait être l'histamine elle-même. Il existe, en effet, de l'histamine dans les tissus en quantités variables. L'épiderme en contient 24 mgr. par kilogramme. Habituellement cachée au sein de la cellule, l'histamine pourrait être libérée par une excitation variable : mécanique (le frottement), physique (chaleur, lumière, électricité), chimique (pigmentation secondaire à la dermo-épidermite de l'« ypérite »), microbienne même (macules pigmentées secondaires aux intradermo-réactions de Shick ; à la toxine diphtérique, de Frei ; à l'antigène lymphogranulomateux humain ou simiesque).

Il est possible de déterminer la présence d'histamine dans les exsudats de la peau par l'une des réactions suivantes :

1) Réaction de Zimmermann : 1 cc. de sérosité est mise en présence de trois gouttes de nitrate de cobalt (solution à 1%) et de dix gouttes de soude (2 N). Lorsqu'il y a de l'histamine, une coloration violette survient.

2) L'injection intraveineuse de sérosité chez le chien détermine une hypotension.

3) Chez le cobaye vierge l'injection d'exsudat riche en histamine déclenche une action ocytotique.

2° Contrôle endocrinien.

Atwell (1919) (20), Swingle (1921) (21), Hogben et Winton (1922) (22) ont les premiers attiré l'attention sur le rôle que pouvait jouer l'*hypophyse* dans la pigmentation.

Atwell réussit à rétablir la pigmentation d'une grenouille hypophyso-privée en injectant de l'extrait de « *pars intermédia* ».

Hogben et Winton décrivirent la présence d'hormone mélanophore dans les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse. Zondek et Krohn (23) confirmèrent l'existence d'une hormone mélanocytyque dans la *pars intermédia*, d'où le nom d'« *interméline* » qui lui a été donné par ces auteurs.

Pour Vilter (*loc. cit.*) l'hormone mélanocytyque — l'« *interméline* » — « n'agit point à l'instar de l'adrénaline par l'intermédiaire du système nerveux. Son

action est directement cellulaire. Active in vitro, cette hormone modifie les propriétés physico-chimiques du cytoplasme du mélanocyte ». L'interméline est activante de la pigmentation.

La sécrétion de l'interméline mélanophore serait fortement influencée par la lumière. Pour Maranon, Ch. Richet et leurs collaborateurs (24) il faut aussi envisager la possibilité de l'intervention du système nerveux central de la région hypothalamique dans cette action pigmentaire de l'hypophyse. Le passage des hormones hypophysaires vers les centres hypothalamiques et, par conséquent, la régularisation de l'activité nerveuse de ces centres par l'influence hormonale, et, réciproquement le rôle de l'influx nerveux sur la sécrétion des hormones sont deux faits que Collin (25), Roussy et Mosinger (26) ont mis en évidence. Cette notion serait à considérer pour expliquer la possibilité de lésions nerveuses génératrices de pigmentations.

Maranon, Ch. Richet et leurs collaborateurs rappellent les nombreuses données expérimentales sur le rôle pigmentogène de l'hypophyse et étudient les troubles de la pigmentation dans les syndrômes hypophysaires de l'homme.

Sezary (27) se basant sur la fréquence relative des pigmentations cutanées dans certaines tumeurs hypophysaires prévoyait l'existence d'une mélano-

dermie hypophysaire, plusieurs années avant la découverte de l'hormone mélanophore.

Dans l'acromégalie Davidoff, Pende (28) citent l'existence de pigmentation anormale. Cushing (29) insiste sur le fait que, dans l'acromégalie, la couleur de la peau est habituellement foncée (les acromégali-ques blonds sont l'exception) ; par contre dans l'hypopituitarisme, dans le syndrome adipo-génital de Babinski-Froelich la peau est extraordinairement blanche.

Certains faits récents semblent, enfin, pouvoir être interprétés comme des mélanodermies d'origine hypophysaire.

Dans un cas de « syndrome d'acromégalie et d'insuffisance surrénale » de Warembourg et Dhalluin (30) il existe une pigmentation en « taches arrondies » que les auteurs décrivent comme n'étant pas d'origine surrénale et qui semblent être d'origine hypophysaire, puisqu'elle coïncidait avec un diabète insipide. Rathery et Froment (31) publient l'observation d'un malade atteint de diabète bronzé qui vit son diabète amélioré par la radiothérapie hypophysaire ; en même temps la pigmentation diminuait notablement. Carnot et Caroli (32) décrivent un cas de cirrhose avec pigmentation et secondairement apparition de diabète et d'acromégalie. A l'autopsie, en plus des lésions de cirrhose et d'hyperplasie légère de la surrénale, ces

auteurs constatèrent l'existence d'une hypertrophie pituitaire avec surcharge pigmentaire discrète et hyperplasie des éléments. Maranon, Ch. Richet et leurs collaborateurs (*loc. cit.*) présentent deux observations qui se rattachent au rôle de l'hypophyse dans la pigmentation : il s'agit de traumatisés du crâne chez qui sont apparus un diabète insipide et une pigmentation anormale.

Le contrôle activant de l'hypophyse peut permettre d'expliquer certaines mélanodermies endocriniennes, par le fait des interdépendances endocriniennes et de l'influence des hormones pituitaires sur les autres hormones. On observe en effet des mélanodermies au cours des affections :

— *du corps thyroïde* : dans la maladie de Basedow il est relativement fréquent de constater l'existence d'aires pigmentaires, souvent, d'ailleurs, juxtaposées à des plages de vitiligo.

Sainton a, expérimentalement, observé la modification de la teinte des poils et du plumage chez des animaux ayant reçu des injections d'extraits thyroïdiens.

— *affections du pancréas* : dans le cancer du corps du pancréas, on peut voir, à côté d'autres symptômes plus importants comme la coelialgie, de la mélanodermie, soit diffuse, soit localisée à la région abdominale. Cependant la coexistence d'un syndrome solaire

(compression du grand sympathique dont nous verrons plus loin le rôle) pourrait prêter à discussion si, expérimentalement, il n'avait pas été possible de maintenir en survie, grâce à l'insuline, des animaux dépancréatés et de voir survenir chez eux une hémochromatose.

— *affections parathyroïdiennes* : il a été observé, dans certains cas de sclérodermie, la coexistence de mélanodermie.

— *au cours de la vie génitale de la femme* : certaines mélanodermies survenant chez des femmes présentant des lésions ovariennes pourraient relever d'un mécanisme hypophysaire.

De même le « chloasma » ou « masque de la grossesse » peut relever de l'hyperactivité de l'hypophyse au cours de la gravidité. En effet le sérum de femme enceinte, injecté à la grenouille ou à un poisson, déclenche l'étalement de leurs mélanocytes.

J. Verne et Binet (33) ont montré que la grossesse s'accompagne de l'hyperproduction de l'hormone mélanocytaire. Kinsulof a voulu faire une réaction de la grossesse basée sur le fait que les cellules mélanophores y sont spécialement augmentées.

3° *Rôle de la vitamine C ou acide ascorbique.*

Le rôle de la vitamine C est d'acquisition récente dans de nombreux domaines de la pathologie et de la

physiologie humaines. Cependant le facteur antiscorbutique est connu depuis très longtemps, depuis l'Antiquité. Dès 1913 Holst et Fröhlich rattachaient ce facteur à la vitamine C. Depuis les travaux de Szent-Gyorgyi (1928-1932) (34) la vitamine C est connue sous la formule de l'acide ascorbique. Acide ascorbique (découvert par le savant hongrois dans les glandes surrénales) et vitamine C sont identiques.

Il existe de l'acide ascorbique dans la peau de l'homme. Giroud, Leblond, Ratsimanga et Rabino-wicz ont montré que c'est au niveau de l'épiderme et tout spécialement dans le corps muqueux de Malpighi que se trouve la vitamine C. D'après les dosages de ces auteurs il y en a 10 mgr. par gramme de matière fraîche de corps muqueux. La teneur de la peau en vitamine C baisse considérablement lorsqu'il y a carence générale en acide ascorbique.

Il est apparu à certains auteurs que l'acide ascorbique pouvait avoir un rôle dans la pigmentogénèse.

En 1931, Morawitz (35) signale que les vitamines ont une part dans le déterminisme des pigments cutanés pathologiques.

Techner (36) observe une pigmentation dans des circonstances telles qu'il pense à la possibilité d'un scorbut. A la suite d'administration de jus de citron il remarque la disparition de cette pigmentation.

Szent-Gyorgyi montre ensuite que l'acide ascorbi-

que a une action inhibitrice sur la mélanodermie addisonienne.

A la suite de ces observations et travaux on a cherché l'action de la vitamine C sur la « dopa-réaction » de B. Bloch. Schroeder (37) constate que l'acide ascorbique empêche la réaction. Il a donc une action inhibitrice de la formation de mélanine. Après des essais semblables, Gruneberg et Schade (38) concluent à l'action directe de la vitamine C sur la mélanogénèse.

Morawitz en 1934 (39) a observé, chez un malade atteint d'entérite chronique et de scorbut, de la mélanodermie. Après un traitement antiscorbutique ayant duré 14 jours il remarque la diminution de la pigmentation. Le même auteur arrive à agir avec efficacité sur des pigmentations rappelant le cholasma.

Layani et Ravina (40) publient l'action de l'acide ascorbique sur la mélanodermie de la cirrhose pigmentaire.

Szule (41) a employé avec succès l'acide ascorbique dans la dépigmentation de la maladie d'Addison.

Cornbleet (42) constate que les pigments augmentent quand la vitamine C diminue dans les surrénales et les autres glandes. L'administration suffisante de vitamine C fait disparaître la mélanodermie sans influencer les autres symptômes. Cette opinion n'est pas celle, entre autres, de Loederich et de ces colla-

borateurs (43) qui ont observé une action manifeste de l'acide ascorbique sur les signes de cette maladie.

Il est difficile actuellement d'expliquer cette action empêchante de l'acide ascorbique sur la mélanogénèse. Est-elle due au fait que l'hypophyse et la surrénale en contiennent la plus grande partie ? Faut-il faire intervenir le rôle direct de ces glandes internes sur l'utilisation de la vitamine C qui est fabriquée synthétiquement par les tissus, l'apport alimentaire n'étant qu'un complément sans importance. L'insuffisance hypophysaire et l'insuffisance surrénalienne donnent-elles lieu à une carence en vitamine C et indirectement à une pigmentation anormale ?

Ces propriétés anti-pigmentaires sont-elles dues à ce que la libération de l'histamine est inhibée par l'acide ascorbique (Ungar, Parrot et Levillain (44). Cette inhibition histaminique ne permettrait pas secondairement la fabrication de pigment après la phase d'érythème, comme nous l'avons vu quelques pages plus haut.

Pour Jadassohn et Schaaf l'action dépigmentante de l'acide ascorbique ne serait pas locale, mais probablement générale.

Pratiquement il semble logique de retenir le rôle de l'acide ascorbique ou vitamine C dans son action de dépigmentation.

L'étude, au cours des mélanodermies, de la carence

occulte en acide ascorbique n'a pas, à notre connaissance, été faite. Il nous semble que cette recherche pourrait donner lieu à des déductions intéressantes, soit en étudiant l'élimination de l'acide ascorbique dans les urines par la méthode de Tillmans soit en utilisant le test intradermique de Rotter au dichlorophénol-indophénol. Ces méthodes sont actuellement facilement applicables.

4° *Contrôle nerveux.*

On a remarqué depuis longtemps l'action du système nerveux sur l'activité pigmentaire des mélanocytes. Les fibres sympathiques ont une action directe sur les cellules cutanées mélanophoriques ; *cette action est inhibitrice*. De nombreux faits expérimentaux le prouvent péremptoirement. Pouchet en 1876, sectionnant les nerfs cutanés d'un turbot, constate l'assombrissement, c'est à-dire l'étalement des mélanocytes de la région cutanée dénervée. De même l'ergotamine détermine l'étalement des mélanocytes. (Vilter). Mlle Koings (45) détermine, au contraire, la contraction des cellules pigmentaires par l'excitation des filets sympathiques périphériques. Les expériences plus récentes de Vilter (46) établissent avec certitude l'existence de ce contrôle pigmentaire nerveux. Aussi peut-on dire que *les filets sympathiques sont des nerfs pigmento-inhibiteurs*.

Une question peut maintenant être posée. Quelles

sont les causes déclenchantes de cette pigmento-inhibition d'origine sympathique ?

On peut admettre qu'il existe un médiateur chimique dans la commande nerveuse des mélanocytes. Ce médiateur mis en jeu dans les phénomènes de la pigmentation mélanique serait une substance proche de l'adrénaline. En effet on connaît l'action de l'adrénaline sur les mélanocytes.

Barbour et Spaeth (47) ont montré que les cellules rameuses pigmentaires se contractent sous l'action locale de l'adrénaline ; et cet effet, comme tous les effets de l'adrénaline, se trouve inversé par l'ergotamine. Beauvallet et Veil (48) arrivent après excitation électrique des terminaisons sympathiques à des conclusions semblables.

Aussi peut-on conclure que l'excitation du sympathique (adrénaline) fait contracter les mélanocytes, d'où son rôle dans la dépigmentation. Inversement l'inhibition du sympathique (ergotamine) fait étaler les cellules pigmentaires, d'où activation pigmentaire. Nous retiendrons ces conclusions d'ordre expérimental pour les transposer, en clinique, dans le traitement des dyschromies.

Ainsi malgré la complexité des mécanismes qui semblent présider à la répartition de la mélanine dans la peau, on peut schématiser actuellement les processus régulateurs de la mélanogénèse.

Il existe des *processus pigmento-inhibiteurs* :

— parmi ceux-ci le système nerveux sympathique est prépondérant (par l'intermédiaire de l'adrénaline),

— le rôle de la vitamine C doit être étudié plus complètement. Il semble relever d'une action indirecte.

Quant aux *processus antogonistes pigmento-actifs*:

— ils peuvent activer la pigmentation d'une façon directe, comme le fait l'intermédiine hypophysaire ;

— ils peuvent aussi le faire indirectement : comme le détermine la libération d'histamine dans la peau qui donne lieu à un érythème, puis à la pigmentation. De même l'ergotamine peut être considérée comme augmentant la pigmentation en supprimant le contrôle inhibiteur sympathique.

Une étude plus complète montre donc l'intrication de tous ces processus, leur interdépendance et peut permettre de voir sous un jour nouveau certaines pigmentations.

De cela il ressort le rôle extrêmement important de l'hypophyse et de glandes surrénales au cours des mélanodermies.

La glande hypophysaire détermine de l'hyperpigmentation lorsque son fonctionnement est exagéré, par hypersécrétion d'intermédiine ;

Les glandes surrénales ont, par leurs deux parties composantes, une influence sur la pigmentation.

L'insuffisance surrénale aboutit à la mélanodermie par un mécanisme double :

— l'insuffisance de la cortico-surrénale déterminant une baisse de la fonction thiopexique, (Lœper, Decourt, Garcin) (49) permet une plus grande libération de soufre dans le sang (Lœper, Ollivier, Tonnet, *loc. cit.*). Cette thiémie augmentée peut favoriser l'augmentation de la mélanine dans la peau. D'où il semble découler que l'administration thérapeutique de soufre peut aider à combattre les achromies ;

— l'insuffisance de la médullo-surrénale diminuant la sécrétion de l'adrénaline, provoque la suppression ou la diminution de l'action pigmento-inhibitrice du sympathique. La pigmentation cutanée s'exagère quand l'adrénalinémie diminue. Aussi peut-on s'attendre à ce que l'adrénaline soit utile dans le traitement des mélanodermies ;

— en outre l'insuffisance globale de la surrénale diminue fortement la teneur des tissus en acide ascorbique.

Ces connaissances récentes sur le contrôle physiologique de la mélanogénèse permettent d'éclaircir les discussions sur l'importance relative des lésions des capsules surrénales et de l'irritation directe ou reflexe de la portion avoisinante du grand sympathique (plexus solaire, ganglions cœliaques et semi-lunaires).

La théorie nerveuse (lésions du grand sympathique)

de la maladie d'Addison était déjà soutenue vers 1892 par Jaccoud, Lancereaux, Brault contre les pàrtisans d'une théorie glandulaire. Plus tôt, encore, en 1858, Addison, lui-même avait déjà émis l'opinion que la mélanodermie était en rapport avec une atteinte du grand sympathique. Alezais et Arnaud (50) avaient, à l'autopsie de malades atteints de maladie d'Addison, trouvé aussi des lésions des ganglions péri-capsulaires (ganglions du grand sympathique) derrière une glande surrénale atteinte de tuberculose typique. Raymond (51) a décrit des lésions des ganglions semi-lunaires sans qu'il y eût des lésions surrénales.

Actuellement on peut dire que la mélanodermie de la maladie d'Addison relève de mécanismes très complexes : l'insuffisance surrénale a, nous l'avons vu, une forte répercussion sur la mélanogénèse, de par la corticale et par la médullaire ; en outre l'atteinte constante des ganglions sympathiques participe encore à la suppression du contrôle pigmento-inhibiteur.

De même l'on conçoit mieux les pigmentations survenant au cours des compressions ou des lésions des ganglions sympathiques abdominaux, comme dans la syphilis ou dans l'acanthosis nigricans (dystrophie papillaire et pigmentaire de Darier).

2° **Physio-pathologie de l'hémosidérine**

Contrairement à la mélanine dont on a pu voir la complexité de l'origine et de la formation, et qui est un pigment normal de la peau humaine, l'hémosidérose cutanée peut déterminer des hyperpigmentations mais seulement dans des circonstances pathologiques. La formation de l'*hémosidérine* ou *rubigine* ou *pigment ocre* est infiniment plus simple que celle du pigment mélanique. Pour étudier ce pigment pathologique nous adopterons le plan suivant :

- 1° Origine de l'hémosidérine.
- 2° Constitution chimique.
- 3° Propriétés.
- 4° Répartition.
- 5° Mécanisme de la pigmentation par l'hémosidérine.

1° *Origine de l'hémosidérine*

L'hémosidérine a une origine sanguine. Ce pigment dérive du globule rouge après destruction de l'hémoglobine.

Diss (1) dans son étude des « hémosidéroses cutanées » distingue deux sortes de formation d'hémosidérine génératrice de dyschromies.

1° les hémosidéroses cutanées par destruction sanguine localisée,

2° les hémosidéroses cutanées par destruction sanguine généralisée.

Ainsi ce pigment n'apparaît que dans des cas pathologiques où survient une destruction globulaire. A la suite d'une extravasation sanguine le globule rouge peut donner lieu à une transformation pigmentaire. Actuellement avec Arnold (2) et Neumann (3) on admet que le pigment d'origine sanguine ou hémosidérine peut se former, soit aux dépens de globules rouges entiers ou fragmentés, soit aux dépens de l'hémoglobine dissoute, libérée du stroma globulaire. Cependant il faut insister sur le fait connu que toutes les extravasations, tous les épanchements sanguins ne sont pas constamment suivis de la formation de pigmentation hémosidérique. Les substances provenant de la destruction des globules rouges ou de l'hémoglobine peuvent être dissoutes ou entièrement éliminées.

Pour qu'il y ait pigmentogénèse il faut que ces substances soient retenues dans les téguments. Il y a des facteurs à l'origine de cette rétention et de la pigmentation secondaire.

De même les destructions globulaires généralisées peuvent avoir des conséquences variables. Lorsque la destruction est massive et brusque il y a hémoglobinurie et hémoglobinémie. Dans d'autres circonstances elle est suivie d'ictère hémolytique ou de la

formation et du dépôt d'hémosidérine dans différents organes et dans la peau.

Le pigment qui nous occupe, l'hémosidérine, a donc une origine sanguine. Il provient de l'hémoglobine par érythrolyse. Cette destruction de l'hématie permet la dissociation de l'hémoglobine en pigments : hématoïdine (chimiquement identique à la bilirubine, mais qui ne se forme qu'en l'absence de tissus vivants), lipofuscine et hémosidérine (qui prennent naissance dans les cellules vivantes). C'est l'hémosidérine qui détermine le plus souvent des pigmentations non mélaniques, qui sont la maladie de Schamberg ou maladie pigmentaire progressive, le purpura annulaire télengiectasique de Majocchi, la dermite pigmentaire et purpurique de Favre et Chaix qui entrent dans le cadre des hémosidéroses localisées essentielles de Diss (*loc. cit.*) D'autres pigmentations par l'hémosidérine sont « accidentelles » : elles peuvent se voir dans l'acrosarcome ou sarcomatose de Kaposi, au cours des purpuras et des radiodermes. Enfin dans le diabète bronzé ou cirrrose hypertrophique du foie avec diabète et mélanodermie, le rôle de l'hémosidérine est plus évident dans les infiltrations viscérales que dans la pigmentation cutanée qui est surtout due à la mélanine.

2° *Constitution chimique de l'hémosidérine*

La composition chimique de ce pigment est mal connue. Tous les auteurs s'accordent pour en faire un pigment ferrique mais ne sont pas d'accord sur sa constitution exacte.

Auscher et Lapicque (4) en font un hydrate de desquioxide de fer. Kunkel (5) pense que c'est un hydrate ferrique colloïdal.

3° *Propriétés.*

L'hémosidérine (Neumann, *loc. cit.*) ou rubigine (Auscher et Lapicque, *loc. cit.*) ou pigment ocre (Kelch et Kiener (6) se présente en grains ou en mottes amorphes qui varient, comme couleur, du jaune or ou au brun foncé en passant par le rouge brunâtre.

L'hémosidérine a, comme les autres pigments d'origine sanguine des propriétés histo-chimiques spéciales. C'est Virchow (7) qui, en 1847 démontra le premier que la destruction globulaire donnait lieu à la formation de pigment et étudia ces pigments à l'aide de techniques histochimiques. Plus tard en 1867, Perls (8) montra également que ces pigments contenaient du fer. Il plongeait les coupes de tissus pendant quelques minutes dans du ferrocyanure de potassium (sol. à 2%) puis fit agir de l'acide chlorhydrique à 1%. Il constata que certains grains pigmentaires présen-

taient une coloration due à la formation de bleu de Prusse et en conclut que ces pigments contenaient du fer. Quincke (9) par sa méthode au sulfure d'ammonium démontra également la présence de fer dans l'hémosidérine.

4° Répartition de l'hémosidérine.

On trouve de l'hémosidérine, soit extra, soit intracellulaire. Le pigment intracellulaire se présente toujours sous forme de granulations extrêmement fines. Dans la peau, Pautrier et Diss (10) ont montré la présence de fines granulations d'hémosidérine surtout dans les cellules du derme (dans les histiocytes) et aussi dans les cellules de Langerhans de l'épiderme qui forment le réseau tropho-mélanique de Borrel-Masson. Ainsi ce pigment se trouve presque exclusivement localisé dans les éléments cellulaires du système réticulo-endothélial de la peau. C'est dire qu'on a tout de suite pensé au rôle du système réticulo-endothélial dans la genèse et la fixation du pigment ferrique.

5° Mécanisme de la pigmentation par l'hémosidérine.

Nous avons vu que ce pigment se formait à la suite d'une destruction globulaire, soit locale, soit générale. Nous avons vu également que certains facteurs

étaient nécessaires pour que le pigment ainsi formé soit retenu et fixé, d'où pigmentation.

Pour Diss (*loc. cit.*) la rétention pigmentaire incombe à une prédisposition spéciale du système réticulo-endothélial. Les pigmentations par l'hémossidérine sont des maladies par rétention comme la xanthomatose, la maladie de Gaucher ou la maladie de Niemann-Pick, où l'on connaît le rôle de ce système.

En effet le système réticulo-endothélial participe grandement à la destruction des globules rouges. De par sa fonction colloïdopexique il fixe le pigment ferrique formé. On sait que dans toutes les affections hémolytiques on trouve du pigment ferrique dans les cellules réticulo-endothéliales des organes hématopoïétiques (foie, rate, moelle osseuse) (Du Bois) (11).

La rétention intracutanée de l'hémossidérine semble donc bien due à un dysfonctionnement du système réticulo-endothélial.

3°. **Physio-pathologie du pigment palustre**

Le pigment palustre peut, avec la mélanine et l'hémossidérine, être à l'origine de mélanodermie, c'est la mélanodermie palustre.

Le pigment palustre ou *hémozoïne* peut se former dans le paludisme chronique, de même que de grandes quantités d'hémossidérine. Il semble que l'hémozoïne

soit un pigment spécial ayant des caractères particuliers. Tel n'est pas l'avis de de Brun (1) qui pense que la mélanodermie paludéenne est semblable à celle de la maladie d'Addison et relève d'une lésion des surrénales. Darier (2) cite la présence dans le derme de pigment ocre et de pigment palustre. En fait, dans le déterminisme des mélanodermies palustres on ne sait pas quel est le pigment prédominant.

Cependant le pigment palustre est spécial et possède des caractères particuliers.

1° Nature du pigment palustre.

Ce pigment résulte de la désintégration de l'hémoglobine dans les globules rouges par les hématozoaires. On admet généralement que c'est un dérivé de l'hémoglobine dans lequel le fer se trouve à l'état masqué, comme dans la substance mère.

2° Formation du pigment palustre.

C'est l'hématozoaire qui transforme l'hémoglobine du globule rouge en hémozoïne. Il semble dû à l'action diastasique des ferments issus du plasmodium sur l'hémoglobine.

Le pigment est libéré par la décomposition du parasite, puis, il est phagocyté par les éléments du système réticulo-endothélial, de sorte qu'on trouve

du pigment palustre, côte à côte, dans la peau, le foie, la rate et la moelle osseuse.

Par là on voit que la décomposition de l'hémoglobine peut donner lieu à la formation de 2 pigments :

soit de l'hémozoïne par l'intermédiaire des hématozoaires ;

soit de l'hémosidérine par celui du système réticulo-endothélial.

3^o *Propriétés du pigment palustre.*

Ascoli (3) Brown (4) ont démontré que le pigment palustre n'avait rien de commun avec la mélanine de la peau.

Il se présente sous forme de grains brun noirâtre bi-réfringents (Langeron (5)).

D'après Hueck (6) il est dissous par les acides en solution alcoolique chaude et par les bases. Il ne donne ni les réactions du fer, ni celles des graisses et des lipoides. Il ne réduit pas le nitrate d'argent ammoniacal.

Sur l'action des décolorants sur le pigment palustre les auteurs ne sont pas d'accord. Pour Langeron le pigment palustre résiste à l'eau oxygénée et au permanganate de potasse. Pour Hueck c'est une réaction contraire.

Le pigment paludéen semble donc avoir une individualité chimique. Mais son rôle dans la mélanodermie palustre est combiné à ceux de la mélanine et de l'hémosidérine.

CHAPITRE III

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE DES DYSCHROMIES MÉLANIQUES

L'étude de la physio-pathologie de la mélanogénèse nous a permis de mettre en évidence les facteurs qui activent ou inhibent la pigmentation. Aussi il nous semble intéressant d'essayer de se servir de ces données en les appliquant dans le domaine du traitement des dyschromies mélaniques cutanées.

C'est pourquoi nous nous permettons de proposer certaines idées thérapeutiques applicables dans les cas de dyschromies, soit dans les mélanodermies, dues à une augmentation de la production de mélanine, et inversement dans les dépigmentations ou achromies comme le vitiligo.

1° **Traitement des mélanodermies**

1° Comme le système sympathique est pigmento-inhibiteur, son excitation pourrait déterminer un ralentissement de la mélano-formation. *L'adrénaline* nous semble devoir être employée, puisqu'expérimentalement elle déclenche l'étalement des mélanocytes, d'où éclaircissement de la pigmentation.

2° La vitamine C a, nous l'avons vu, une action dépigmentante confirmée par plusieurs auteurs. Aussi l'administration de cette vitamine nous paraît-elle utile, soit sous la forme naturelle (orange, citrons) soit plutôt sous la forme *d'acide ascorbique*, qui permet d'augmenter plus fortement la teneur de l'organisme en vitamine C.

3° La glande hypophysaire, en sécrétant l'« inter-médine », active la pigmentation d'une façon directe. Pour freiner l'activité du lobe intermédiaire *la radio-thérapie hypophysaire* pourrait-être appliquée. Mais ce traitement qui peut avoir des inconvénients, entre autres la chute des cheveux et une répercussion sur l'état endocrinien général, ne sera proposé qu'en dernier ressort, lorsque dans les mélanodermies importantes, les traitements précédents se seront montrés inefficaces.

2° Traitement des achromies

En combattant les facteurs inhibiteurs de la mélanogénèse, en aidant les facteurs antagonistes on pourrait arriver à favoriser la pigmentation mélanique.

1° La production artificielle d'érythèmes est d'abord recommandable puisqu'il apparaît que très souvent la pigmentation succède à l'érythème. On pourrait employer, outre les « bains de soleil », les rayons ultra-violets et infra-rouges, *l'action vaso-dilatatrice de l'histamine*. Pour cela on a à sa disposition, soit les injections intra-dermiques de chlorhydrate d'histamine, soit les frictions de ce produit en solution alcoolique, dans les zones dépigmentées.

2° En supprimant le contrôle inhibiteur du sympathique on pourrait aussi activer la pigmentation. *Le tartrate d'ergotamine* nous paraît devoir être utilisé à cause de ses propriétés pharmacodynamiques de sympathico-lytique et d'adrénalino-lytique.

3° La mélanine contient du soufre, les mélanodermiques ont une thiémie augmentée. Aussi *l'administration de soufre* ou de glutathion pourrait-elle aider à la formation de mélanine et par là à la repigmentation.

4° Enfin l'action activante de l'hypophyse sur la mélanogénèse pourrait être aidée par *les extraits de lobe postérieur de glande* en attendant l'utilisation de l'« interméline ».

CONCLUSIONS

L'étude physio-pathologique des pigmentations cutanées montre d'abord la complexité du problème.

C'est le pigment normal de la peau, *la mélanine*, qui est presque toujours la cause des hyperchromies.

Dans la répartition tégumentaire de la mélanine, le système réticulo-endothélial dermo-épidermique joue un très grand rôle (cellules de Langerhans, système tropho-mélanique de Borrel-Masson).

Très accessoirement les pigmentations cutanées pathologiques sont déterminées par la présence dans la peau de pigments d'origine sanguine, comme *l'hémossidérine* et le *pigment paludéen* ou hémozoïne. Ces pigments ferriques sont, d'ailleurs, le plus souvent combinés à la mélanine.

Plusieurs facteurs physio-pathologiques jouent dans la mélanogénèse et par là dans les pigmentations cutanées. Leur rôle est variable C'est ainsi qu'il y a des :

— facteurs activant la mélanogénèse :

CHIMIQUES : l'histamine ;

ENDOCRINIENS : l'interméline hypophysaire.

— facteurs inhibant la mélanogénèse :

NERVEUX : le grand sympathique (par l'intermédiaire de l'adrénaline) ;

VITAMINIQUE : la vitamine C ou acide ascorbique.

Ces facteurs de contrôle physio-pathologique peuvent être utilisés et servir au traitement des dyschromies mélaniques.

Vu, le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu, le Président de Thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris.
G ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. PHYSIOLOGIE DE LA MELANINE

- (1) BLANCARD. — *Bull. Med. Paris*, 1907, n° 58.
- (2) BECCARI. — *Arch. Ital. Anat. Embryol.*, 1910, n° 9.
- (3) EPPINGER. — *Biochem. Zeitschr.*, 1910, n° 28.
- (4) PIETTRE. — *Premier congrès international de pathologie comparée*, Paris-Masson, 1912.
- (5) DEJUST, VERNE, COMBES etc... — *Etudes sur la chimie physiologique de la peau*, Legrand, 1928.
- (6) LATARJET (R.). — « La physiologie normale du pigment mélanique chez l'homme », *Biologie Méd.*, 1938, n° 2.
- (7) LOEPER, OLLIVIER, TONNET. — *C.R. Sté de Biologie*, 1925, n° 93.
- (8) POLICARD. — *Précis d'histologie physiologique*, Paris, 1928.
- (9) BIANCANI (E. et H.). — *Rev. Act. Physiolt.*, 1934, n° 10.
- (10) VILTER. — « Pigmentation et système neuro-endocrinien », *Annales de Thérapie biologique*, 1935, n° 3.
- (11) BORREL. — *Bull. Assoc. Franç. Etude du cancer*, 1914, 15 juin.
- (12) MASSON. — « Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques », *Bull. Sté. Franç., Derm. Syphil.*, 1921, 20 mars.
- (13) PAUTRIER et LÉVY (G.). — « Les échanges dermo-épidermiques et le réseau tropho-mélanique », *Ann. Derm. et Syph.*, décembre 1934.
- (14) MEIROWSKI. — *Frank. Zit. f. Pathol.*, 1909, p. 438.

- (15) LIGNAC. — *Annales de l'Institut d'Actinologie*, 1932, n° 6.
- (16) BLOCH (Bruno). — *Das Pigment*. Springer, éd. 1926. Berlin.
- et SCHAAF. — *Bioch. Zeit.*, 1925, n° 162.
- A propos des travaux nombreux de B. BLOCH, il existe une revue très complète :
- DEJUST (L.-H.). — « Pigments mélaniques et ferments de la peau humaine », *Bull. Société Chimie Biologique*, 1927, n° 9.
- (17) OPPENHEIMER (C.). — *Die Fermente*, 1926, Leipzig p. 1789.
- (18) ROPSHAW (H.-J.). — *American Journal of Physiology*, 1933, n° 103.
- (19) LEWIS (T.). — *The blood vessels of the human skin and their responses*, 1927.
- (20) ATWELL. — *Sciences*, 1918, n° 48-49, New-York.
- (21) SWINGLE. — *Journal of Experimental Zoology*, 1921.
- (22) HOGBEN et WINTON. — *Proc. Roy. Ass.*, 1922, nos 94-95, Londres.
- (23) ZONDEK et KROHN. — *Klin. Woch.*, 1932.
- (24) MARANON (G.), RICHET (Ch.), SOURDEL (M.), NETTER (H.). — « Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine », *Presse Médicale*, 1937, n° 104.
- (25) COLLIN. — *Annales de Médecine*, Paris, 1925, n° 18.
- (26) ROUSSY et MOSINGER. — *Presse Médicale*, 1936, n° 44.
- (27) SEZARY. — *Journal Médical français*, novembre 1921.
- (28) PENDE. — *Endocrinologia*, Milan, 1915.
- (29) CUSHING. — *Papers relating to the pituitary body*, 1932.
- (30) WAREMBOURG et DHALLUIN. — *Rev. Franç. Endocrino.*, 1937, n° 15.
- (31) RATHERY et FROMENT. — *Bull. Mem. Sté Méd. Hop. Paris*, 1937, n° 21, p. 865.
- (32) CARNOT et CAROLI. — *Bull. Mem. Sté. Med. Hôp. Paris*, 1937, n° 22, p. 929.

- (2) ARNOLD. — *Virchows Arch.*, 1907, p. 134.
- (3) NEUMANN. — *Blut und pigmente*, 1917, Iena.
- (4) AUSCHER et LAPICQUE. — *Archives de Physiologie*, 1896, p. 390.
- (5) KUNKEL. — *Virchows arch.*, 1880.
- (6) KELCH et KIENER. — *Maladies des pays chauds*, Paris, 1889.
- (7) VIRCHOW. — *Virchows arch.*, 1847.
- (8) PERLS. — *Virchows arch.*, 1867.
- (9) QUINCKE. — *Virchows arch.*, 1894.
- (10) PAUTRIER et DISS. — (in thèse Diss).
- (11) DU BOIS. — *La biologie médicale*, n° 1, janvier 1938.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DU PIGMENT PALUDEEN

- (1) DE BRUN. — *Revue de médecine*, 1910, p. 482.
 - (2) DARIER. — *La pratique dermatologique*, Paris, Masson.
 - (2) ASCOLI. — *Il polichin*, 1910, Fasc. VI.
 - (4) BROWN. — *Journal of exp. med.*, 1911, t. XIII.
 - (5) LANGERON. — *Précis de microscopie*.
 - (6) HUECK. — *Zieglers Beitr.*, 1912, t. 54.
 - (7) LAVERAN. — *Traité du paludisme*, Paris, 1907.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER : <i>Définitions</i>	15
CHAPITRE II : <i>Physio-pathologie des pigments cutanés</i> ..	17
Physio-pathologie de la mélanine	18
Physio-pathologie de l'hémossidéline	44
Physio-pathologie du pigment palustre	49
CHAPITRE III : <i>Essais de thérapeutique des dyschromies</i> <i>mélaniques</i>	52
Traitement des mélanodermies	53
Traitement des achromies	54
CONCLUSIONS	55
BIBLIOGRAPHIE	57

Imp. F. BOISSEAU, Rue du Taur, 34 - TOULOUSE

